

Complicações Pulmonares no Pós-Operatório: uma revisão da epidemiologia, fatores de risco e estratégias de prevenção

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2015/ 2016

Autor: Ana Sofia de Sousa Santos Teixeira Duarte

Orientador: Professor Doutor Humberto José da Silva Machado

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto/ Centro
Hospitalar do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

*“Começa por fazer o que é necessário,
depois o que é possível e, de repente,
estarás a fazer o impossível.”*

S. Francisco de Assis

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Humberto Machado, o meu sincero agradecimento por toda a sua disponibilidade, simpatia, entusiasmo, profissionalismo e dedicação demonstrados durante toda a elaboração quer da tese, quer do artigo, desde o primeiro contacto. A sua motivação e apoio foram essenciais para o sucesso deste trabalho. A si se deve o meu crescente interesse por esta área da medicina, pois grande parte da estimulação pelo conhecimento advém de quem o transmite.

Aos Pais e Irmão, agradeço toda a paciência e apoio incondicional que me ofereceram ao longo destes anos. Sem dúvida que tornaram o curso mais fácil de encarar e ultrapassar. Obrigada por acreditarem sempre em mim e em tudo o que faço.

À Susana, Pedro, Mia e Tomás agradeço toda a transmissão de força e confiança e por todo o carinho com que me ouviram e aconselharam vezes sem conta.

Aos Amigos, gratifico toda a amizade, companheirismo, união e momentos partilhados nestes seis anos e muitos que ainda virão.

Aos Professores, obrigada pelo conhecimento e inspiração transmitidos ao longo do curso.

Índice

	Página
Resumo	8
Abstract	9
1.Introdução	10
2. Metodologia	12
3. Resultados	13
3.1 Epidemiologia	13
3.2 Fatores de risco	15
3.2.1 Relacionados com o procedimento	16
3.2.2 Relacionados com o paciente	19
3.3 Estratégias de prevenção	22
3.3.1 Pré-operatórias	22
3.3.2 Intraoperatórias	25
3.3.4 Pós-operatórias	29
4. Discussão	31
4.1 Definição de Berlim	31
4.2 PEEP e Volume Corrente	35
5. Limitações do estudo	37
6. Conclusão	37
7. Referências bibliográficas	38
Anexos	42

Índice de figuras e tabelas

Figura	Página
---------------	---------------

1-Patofisiologia proposta para SDRA	15
--	-----------

2-Variáveis associadas à LPAV	16
--------------------------------------	-----------

Tabela	Página
---------------	---------------

1-Definição de Berlim de SDRA	14
--------------------------------------	-----------

2-Fatores de risco da <i>American College of Physicians</i>	20
--	-----------

3-<i>Lung Injury Prediction Score</i> – LIPS	24
---	-----------

4-Técnicas possíveis para reduzir as CPPs	30
--	-----------

5- Score de Lesão Pulmonar	31
-----------------------------------	-----------

6- Definição de LPA e SDRA pela AECC	32
---	-----------

7- Limitações da definição da AECC e respectivas novas abordagens na definição de Berlim	33
---	-----------

Abreviaturas

ACP – American College of Physicians

AECC – American-European Consensus Conference

ARDNet – Acute Respiratory Distress Network

ASA - American Society of Anesthesiology Classification

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CESAR - Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure

CO₂ – Dióxido de carbono

CPPs – Complicações Pulmonares no Pós-operatório

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

F_iO₂ – Fração inspirada de Oxigénio

I COUGH - Incentive spirometry, Coughing and deep breathing, Oral care, Understanding, Getting out of bed frequently and Head-of-bed elevation

IMC – Índice de Massa Corporal

IMPROVE - Intraoperative Protective Ventilation in Abdominal Surgery

LIPS - Lung Injury Prediction Score

LIPS-A - Lung Injury Prevention Study with Aspirin

LIPS-B – Lung Injury Prevention Study With Budenoside

LPA – Lesão Pulmonar Aguda

LPAV – Lesão Pulmonar Associada ao Ventilador

O₂ – Oxigênio

OME_C – Oxigenação por membrana extracorpórea

PaCO₂ – Pressão de Dióxido de Carbono arterial

PaO₂ – Pressão de Oxigênio arterial

PEEP - Positive End-Expiratory Pressure (Pressão Positiva no Final da Expiração)

RCO₂EC – Remoção de dióxido de carbono extracorporal

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

TNF α – Fator de Necrose Tumoral

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

V_C – Volume Corrente

VMP – Ventilação Mono Pulmonar

Resumo

Introdução: O conhecimento atual revela que as complicações pulmonares são uma entidade frequente no pós-operatório, com especial risco após cirurgia pulmonar e estão associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, sendo a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo uma causa comum de falência respiratória. Estas complicações apresentam um significativo impacto na economia com tempo de internamento prolongado e maior número de readmissões hospitalares.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica não sistemática relacionada com o tema complicações pulmonares no pós operatório relativamente à epidemiologia, fatores de risco e estratégias de prevenção, discutindo a evolução dos tópicos mais controversos.

Métodos: Pesquisa em bases de dados eletrónicas como *PubMed*, *Medline* e *Google Scholar*, usando as palavras-chave listadas abaixo. Os *MeSH terms* usados foram *postoperative pulmonary complications*, *acute respiratory distress syndrome* e *acute lung injury*. A revisão foi conduzida entre os anos de 2009 e 2015, essencialmente.

Resultados: A etiologia das complicações pulmonares pós-operatórias assume-se como multifatorial. Fatores de risco relacionados com o paciente (hábitos tabágicos e alcoólicos, infeção respiratória recente, idade avançada) ou com o procedimento (emergência ou duração da cirurgia, ventilação mecânica) podem estar envolvidos nestas complicações e devem ser reconhecidos precocemente com vista à estratificação do risco dos pacientes. As estratégias preventivas podem ser pré, intra ou pós-operatórias, atuando em fatores de risco modificáveis e otimizando os que não o são, utilizando estratégias ventilatórias como baixo volume corrente e recorrendo a espirometria de incentivo.

Conclusão: As consequências clínicas e sociais das complicações pulmonares pós-operatórias são marcadas e a prevenção da sua alta incidência continua a ser um desafio crescente para a comunidade científica. Algumas das estratégias de prevenção existentes podem ser melhor suportadas pela evidência, pelo que se justificaria o investimento em novas ou o aperfeiçoamento das atuais, de forma a melhorar resultados.

Palavras-chave: Complicações pulmonares pós-operatório, Síndrome do desconforto respiratório agudo, Fatores de risco, Prevenção

Abstract

Introduction: Current knowledge suggests that pulmonary complications are a frequent entity in the postoperative period, with special risk after lung surgery. They are associated with high rates of morbidity and mortality and acute respiratory distress syndrome is a common cause of respiratory failure. These complications have a significant impact on the economy with prolonged hospital stay and increased number of hospital readmissions.

Objectives: To conduct a non-systematic literature review related to the topic of postoperative pulmonary complications, regarding its epidemiology, risk factors and preventive strategies, while discussing the evolution of the most controversial topics.

Methods: Electronic databases such as PubMed, Medline and Google Scholar, were used with the keywords listed below. The MesH terms used were postoperative pulmonary complications, acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Accordingly, the review was conducted between the years 2009 and 2015.

Results: The etiology of postoperative pulmonary complications is assumed as multifactorial. Risk factors related to the patient (smoking and drinking habits, recent respiratory infection, elder age) or the procedure (emergency or duration of the surgery, mechanical ventilation) may be involved in these complications and should be recognized early in order to assess the patients' risk. Preventive strategies can be pre, intra or postoperative, acting on modifiable risk factors and optimizing those, which are not, using ventilatory strategies such as low tidal volume and incentive spirometry.

Conclusion: The clinical and social consequences of postoperative pulmonary complications are huge and the prevention of its high incidence continues to be a growing challenge for the scientific community. Some of the preventive strategies could be better supported by the evidence, thereby justifying investment in new approaches or improving the current ones, in order to achieve better results.

Keywords: Postoperative pulmonary complications, Acute respiratory distress syndrome, Risk Factors, Prevention

1. Introdução

Apesar de todo o avanço tecnológico médico-cirúrgico nos últimos anos, as complicações pulmonares no pós-operatório (CPPs) são as mais frequentemente encontradas no seguimento de resseções pulmonares. A incidência de CPPs pode variar de 2 a 40%, dependendo do contexto em que estão inseridas. Estas complicações associam-se a um sério aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes cirúrgicos, tendo uma influência significativa na economia com tempo prolongado de internamento, necessidade de cuidados intensivos ou readmissões hospitalares (Agostini et al. 2010) (Hemmes et al. 2011) (Sabaté et al. 2014).

A posição do corpo, a ventilação mecânica, anormalidades do surfactante e desenvolvimento de atelectasia são alguns dos mecanismos propostos na fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A SDRA é uma síndrome heterogênea com patologia complexa que é caracterizada pelo dano pulmonar e pode ter várias causas na sua etiologia (Bein et al. 2013) (The ARDS Definition Task Force* 2012). Esta entidade é uma causa comum de falência respiratória no pós-operatório, sendo a sua incidência global estimada em aproximadamente 3% e associada a uma mortalidade até 45% (Festic et al. 2015). Com o consenso de Berlim, uma nova definição de SDRA emergiu para auxiliar na elaboração de estudos epidemiológicos bem-sucedidos e facilitar na seleção de pacientes em ensaios clínicos (The ARDS Definition Task Force* 2012).

Deste modo, a identificação dos pacientes que estão em risco de desenvolver CPPs torna-se, assim, um primeiro passo importante com vista a diminuir as comorbilidades futuras desta população. Um modelo de regressão logística feito por *Canet et al* identificou sete fatores de risco independentes: baixa saturação arterial de oxigénio no pré-operatório, infeção respiratória aguda no mês anterior ao procedimento cirúrgico, a idade, anemia pré-operatória, cirurgia abdominal superior ou intra torácica, duração cirúrgica superior a 2 horas e a emergência do procedimento (Canet et al. 2010). O consumo crónico de álcool, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), ventilação mono pulmonar (VMP) e ventilação com pressão positiva agressiva são outros dos fatores predisponentes ao desenvolvimento de CPPs (Guarracino 2012).

O estudo destes fatores de risco e, por conseguinte, a estratificação dos pacientes são medidas fundamentais para prever complicações, embora seja uma tarefa difícil prever se um certo

doente irá desenvolvê-la ou não (Agostini et al. 2010) (Daryl et al. 2014). Ainda, com a distinção dos pacientes de alto risco, também é praticável alertar ou estimular os mesmos pré-operatoriamente para uma melhor adesão a estratégias no pós-operatório e diminuir, assim, o risco de desenvolver complicações pulmonares (Canet et al. 2010). Medidas como cessação tabágica e otimização da DPOC pré operatoriamente, uso de ventilação não invasiva precocemente e fisioterapia pós-operatória mostram que as CPPs diminuem de frequência (Agostini et al. 2010). Estratégias ventilatórias protetoras como baixo volume corrente (V_C), altos níveis de pressão positiva no final da expiração (PEEP), manobras de recrutamento e hipercapnia permissiva estão associadas a uma duração de internamento pós-operatório mais curto, mesmo em pacientes com pulmões saudáveis (Futier, Godet, et al. 2014) (Sabaté et al. 2014) (Contreras et al. 2015). Contudo, a definição clara destes valores ainda não está obviada, afirmando mesmo, *Gattinoni et al*, que o melhor PEEP não existe, sendo portanto, um assunto ainda controverso (Gattinoni et al. 2015). Também, estudos recentes referem estratégias ventilatórias ultraprotetoras com recurso a técnicas de suporte extracorporeal, como oxigenação por membrana extracorpórea ou remoção de dióxido de carbono (CO_2) extracorporeal que fornecem trocas gasosas adequadas em pacientes com SDRA (Terragni et al. 2015). Ainda, existem estratégias a realizar no pós-operatório desde espirometria de incentivo a programas como o *I COUGH* (Sabaté et al. 2014).

A prevenção das complicações pulmonares pós-operatórias é um dos objetivos mais importantes do tratamento dos pacientes submetidos a cirurgia (Machado et al. 2010). Embora a classificação do risco ajude numa melhor gestão dos doentes e a melhoria de prestação de cuidados clínicos tenha diminuído a incidência de SDRA, há certas estratégias que estão pouco suportadas pela evidência sendo essencial, futuramente, concentrar os recursos na clarificação destas medidas ou na inovação, desenvolvimento e implementação de outras para minimizar as consequências (Festic et al. 2015) (Sabaté et al. 2014) (Della Rocca & Coccia 2013) (Agostini et al. 2010).

2. Metodologia

A bibliografia utilizada nesta revisão foi pesquisada em bases de dados eletrônicas como *PubMed*, *Medline*, *Googlescholar*, recorrendo às palavras chave acima mencionadas na língua inglesa. Os *MeSH terms* usados foram *postoperative complications*, *acute respiratory distress syndrome* e *acute lung injury*. A seleção dos artigos científicos teve em conta não só o corpo do artigo, como também os autores, revista ou jornal e ano de publicação. Deste modo, foi realizada uma revisão dirigida entre os anos de 2009 e 2015, essencialmente. Além dos artigos resultantes da pesquisa, foram também alvo de leitura algumas das referências bibliográficas dos mesmos.

3. Resultados

3.1 Epidemiologia

A taxa de incidência de CPPs varia, largamente, de 2 a 40% em pacientes submetidos a cirurgias cardiotorácicas e não cardiotorácicas, diferindo entre hospitais e procedimentos, podendo atingir valores tão elevados como 48%.

A incidência destes eventos é muito maior em cirurgias torácicas (37.8%), em relação às abdominais superiores (12.2%) ou às periféricas (2.2%) (Sabaté et al. 2014). Comparativamente, as complicações pulmonares após cirurgia não cardíaca têm uma incidência similar com as complicações cardíacas (Kilpatrick & Slinger 2010).

Estas CPPs estão associadas a um aumento sério da mortalidade e morbidade, maior tempo de internamento pós-operatório, maior número de admissões na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e, portanto, a despesas maiores (Qaseem, Snow, Fitterman, E. Rodney Hornbake, et al. 2006) (Canet et al. 2010) (Sabaté et al. 2014). Aliás, os custos relativos às CPPs podem duplicar ou aumentar até doze vezes, sendo um contribuidor *major* para a morbidade pós-operatória (Sabaté et al. 2014) (Wittmann et al. 2013). Mesmo os pacientes que apresentem morbidade pós-operatória e, mais tarde, recebam alta hospitalar veem muitas vezes reduzida a sua sobrevivência a longo prazo (Futier, Godet, et al. 2014).

A SDRA é uma síndrome clínica que apresenta diferentes eventos na sua patogénese, desenvolvendo-se tipicamente durante o internamento hospitalar, entre o segundo e o quinto dias, em pacientes com condições predisponentes (Festic et al. 2015). Apresenta uma incidência aproximada no pós-operatório de cerca de 3%, representando uma causa letal frequente de falência respiratória (35%) (Festic et al. 2015). Depois de várias sugestões anteriores, foi proposta a Definição de Berlim, em 2012, que passou a ter em conta o tempo do seu início, a imagiologia do tórax, origem do edema e oxigenação com diferentes graus de severidade, com vista num panorama internacional, focando-se na viabilidade, confiabilidade e validade, na tentativa de ajudar no desenvolvimento da sua epidemiologia (The ARDS Definition Task Force* 2012) (**Tabela 1**).

Timing	Whitin 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest Imaging^a	Bilateral opacities – not fully explained by effusions, lobar/lung collapse or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (eg. echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation^b	Mild - $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$
	Moderate - $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
	Severe - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

CPAP: continuous positive air pressure; FiO₂: fraction of inspired oxygen; PaO₂: partial pressure of arterial oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000m, the correction factor should be calculated as follow [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{barometric pressure}/760)$].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

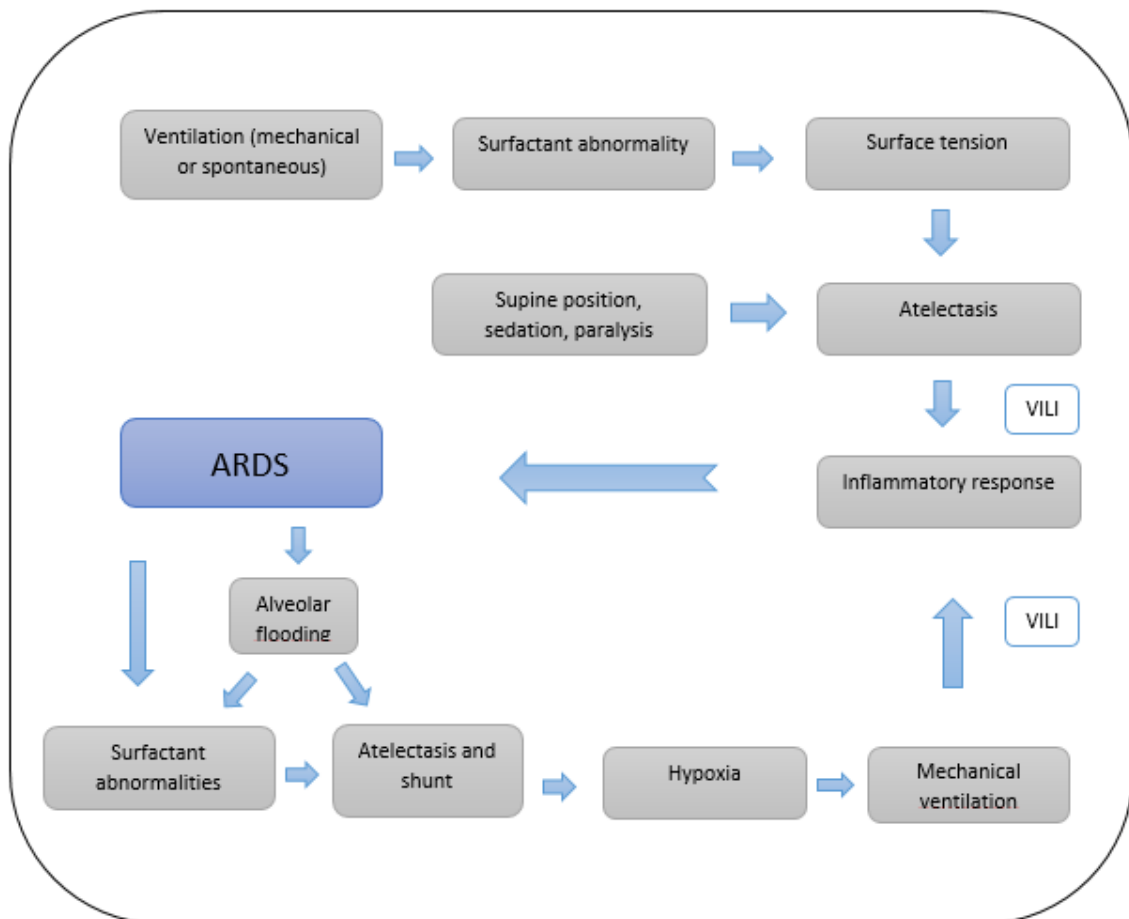
Tabela 1: Definição de Berlim de SDRA adaptada de (The ARDS Definition Task Force* 2012).

Embora esta definição traga consigo uma melhor validade preditiva na mortalidade, a incidência e mortalidade globais não mudaram substancialmente desde então e a atual mortalidade por SDRA no adulto é ainda superior a 40% (Barbas et al. 2014) (Villar et al. 2014).

Considerando, então, a incidência destas complicações e a sua taxa de mortalidade pós operatória, os efeitos sociais e económicos marcados desta patologia não poderão ser ignorados (Guarracino 2012).

3.2 Fatores de risco

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma lesão pulmonar aguda são diversos e poderá supor-se uma teoria multifatorial para o aparecimento da mesma (Machado et al. 2010) (Fig. 1).



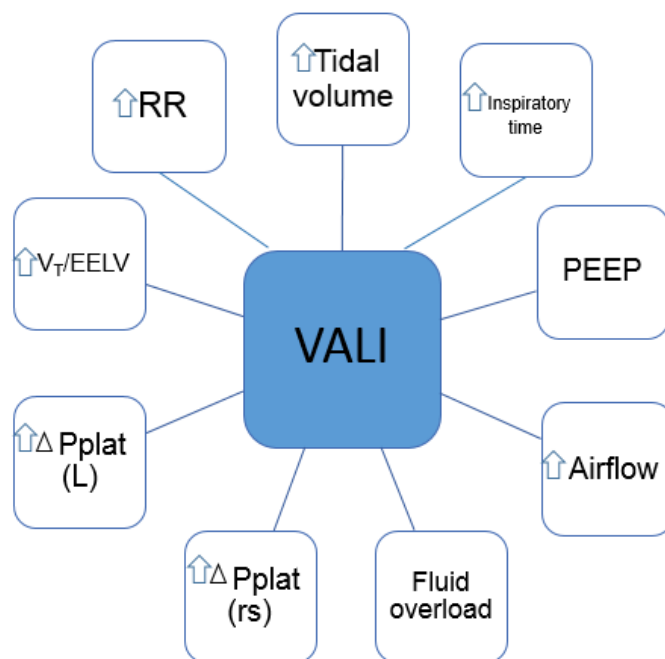
ARDS: acute respiratory distress syndrome; VALI: ventilation-associated lung injury.

Figura 1: Patofisiologia proposta para SDRA adaptada de (Festic et al. 2015).

Na avaliação do risco de um paciente desenvolver CPPs, fatores de risco relacionados com o doente devem ser investigados pré operatoriamente através da história clínica, exame físico ou exames auxiliares. Além disto, os fatores associados ao procedimento cirúrgico são igualmente, se não mais importantes, na determinação deste risco. Uma vez determinado o risco de cada paciente, a equipa médica pode atuar sobre os fatores modificáveis e otimizar a vigilância dos fatores não modificáveis (Sabaté et al. 2014).

3.2.1 Fatores de risco relacionados com o procedimento

A ventilação mecânica, ou seja, a ventilação artificial por pressão positiva é, com frequência, essencial para assegurar a oxigenação dos pacientes submetidos a anestesia geral, mas, por outro lado, pode agravar o dano pulmonar e conduzir a lesão pulmonar associada a ventilação mecânica (LPAV) (Machado et al. 2010). O fenómeno da LPAV é uma complicação pulmonar bem reconhecida e pode exacerbar uma doença pulmonar de base ou fazê-la surgir em pulmões saudáveis (Amigoni et al. 2013) (Wittmann et al. 2013). Este tipo de ventilação pode provocar efeitos na função pulmonar por diversos mecanismos (Kilpatrick & Slinger 2010). As alterações patológicas podem ocorrer pelo efeito direto da elevada pressão no pulmão – barotrauma -, pela distensão pulmonar – volutrauma -, pelos ciclos repetitivos de insuflação e colapso alveolar – ateletotrauma - ou pela ativação de citocinas que desencadeia a cascata inflamatória posteriormente - biotrauma (Della Rocca & Coccia 2013) (Serpa Neto et al. 2014) (Yang et al. 2011). Como tal, um diverso número de variáveis são responsáveis pelo desenvolvimento de LPAV, como se encontra demonstrado na figura seguinte (Rocco et al. 2012) (**Fig. 2**).



EELV: end-expiratory lung volume; PEEP: positive end-expiratory pressure; Pplat(rs): changes in respiratory system plateau pressure; Pplat(L): changes in lung plateau pressure; RR: respiratory rate; VALI: ventilation associated lung injury; V_T : tidal volume.

Figura 2: Variáveis associadas à LPAV adaptada de (Rocco et al. 2012).

No que diz respeito aos fluxos inspiratórios elevados, estes podem levar a lesão microvascular e alteração nas trocas gasosas, tendo-se descoberto, em estudos animais, que altos fluxos causam compromisso morfofuncional. O aumento do tempo inspiratório pode diminuir a *compliance* e a oxigenação, aumentando, por outro lado, o risco de edema alveolar e hemorragia. Em relação à frequência não é bem claro de que forma afeta a LPAV e se existem limites de frequência que induzam esta lesão pulmonar (Rocco et al. 2012).

A LPAV ocorre, frequentemente, em pacientes que são submetidos a VMP e, portanto, este último é outro importante preditor de lesão pulmonar no pós-operatório, podendo estar associada a aumento do *stress* mecânico e hipoxémia (Guarracino 2012) (Kozian et al. 2011). É necessária em procedimentos cirúrgicos torácicos, como ressecção pulmonar, cirurgias aórtica ou cardíaca e ressecção esofágica, onde há exclusão da atividade respiratória de um dos pulmões, com vista a facilitar a abordagem cirúrgica (Guarracino 2012). Pelo facto de apenas um dos pulmões estar ventilado (denominado *baby lung*) durante este tipo de ventilação, mas ambos perfundidos, surge uma alteração na ventilação/ perfusão que pode cursar com hipoxémia (Gattinoni et al. 2012) (Guarracino 2012). Também, a posição corporal e a diferença de perfusão pré-operatória entre os dois pulmões são parâmetros que influenciam a hipoxémia intra-operatória na VMP (Rocca & Coccia 2011) (Guarracino 2012). Deste modo, é importante que a fração inspirada de oxigénio (FiO_2) assegure uma oxigenação eficaz mas, por outro lado, seja apenas a necessária para tal, uma vez que os radicais livres de oxigénio formados durante a VMP têm a capacidade de sustentar a resposta inflamatória do pulmão (Grichnik & Shaw 2009). Aliás, sabe-se que quanto maior for a duração da VMP e a área de ressecção, maior será a lesão oxidativa e a resposta inflamatória (Misthos et al. 2005). Alguns estudos laboratoriais recentes em modelo animal mostraram que mesmo em ventilação espontânea, tanto o oxigénio suplementar em ventilação bipulmonar (Machado et al. 2014), como a ventilação monopulmonar *per si* (Machado 2014) constituem fatores que se associam a uma resposta inflamatória pulmonar mais intensa.

Por outro lado, uma cirurgia pulmonar *major* é geralmente associada a uma resposta inflamatória sistémica induzida pelo trauma cirúrgico, como na ressecção pulmonar (Guarracino 2012). Em relação aos procedimentos cirúrgicos com duração superior a 3 horas ou a emergência do mesmo são fatores de risco consistentemente encontrados em estudos anteriores (Sabaté et al. 2014) (Cook & Lisco 2009). No que diz respeito ao local cirúrgico, a maior contribuição para a

incidência de CPPs vem das cirurgias torácicas, seguida das abdominais superiores e, posteriormente, das periféricas (Sabaté et al. 2014).

Alguns autores referem que a cirurgia laparoscópica tem um risco diminuído para complicações pulmonares relativamente à cirurgia convencional (Sabaté et al. 2014). Porém, *Cook et al* afirmam que não é claro que este tipo de cirurgia diminua o risco, mas que apenas a recuperação do paciente seja mais acelerada (Cook & Lisco 2009).

A inflamação associada a lesão pulmonar aguda desenvolve-se durante ou após 6 horas de transfusão de uma ou mais unidades, não atribuível a outro fator de risco para dano pulmonar. A patogénese desta entidade ainda não é bem conhecida, sendo difícil identificá-la e diagnosticá-la e, por isso, continua subestimada (Della Rocca & Coccia 2013).

3.2.2 Fatores de risco relacionados com o paciente

Adicionalmente ao risco associado ao procedimento cirúrgico, as condições individuais têm um papel destacado na evolução das CPPs (Guarracino 2012).

Um estudo prospetivo realizado por *Agostini et al* demonstrou cinco fatores de risco significativos: idade superior a 75 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m², classificação de acordo com a *American Society of Anesthesiology* (ASA) ≥ 3 , hábitos tabágicos e DPOC, sendo que quanto maior a severidade da DPOC, maior o risco de CPPs (Agostini et al. 2010) (Cook & Lisco 2009) (Licker et al. 2009). A idade avançada é um fator constantemente mencionado na literatura e os resultados encontrados por *Canet et al* num estudo prospetivo multicêntrico confirmam-no (Canet et al. 2010).

Hábitos tabágicos e alcoólicos foram associados às CPPs em diversas investigações, sendo importantes fatores de morbilidade quer em cirurgias eletivas, quer de emergência, independentemente do sexo do paciente (Sabaté et al. 2014) (Tønnesen et al. 2009). Aliás, o consumo crónico de álcool tem-se mostrado um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento destas complicações (Guarracino 2012).

O baixo peso ou a perda de peso recente e a baixa albumina sérica estão diretamente relacionados com o estado nutricional e com o risco de desenvolver CPPs. De um modo geral, a obesidade, isoladamente, não constitui um fator de risco significativo, exceto em certo tipo de cirurgias (torácicas ou uvulopalatofaringoplastias), obesidade mórbida ou associada a comorbilidades.

Num estudo prospetivo multicêntrico com aproximadamente 2500 doentes feito por *Canet et al*, identificaram-se a anemia, que pode aumentar o risco até 3 vezes mais, e a baixa saturação de O₂ (oxigénio) pré-operatórias como preditores de CPPs, sendo este último, a primeira vez avaliado aqui, como fator de risco.

Ainda, a infeção respiratória superior no mês anterior à cirurgia aumenta a reatividade brônquica e o risco de bronco e laringospasmo, sendo, portanto, também, um fator predisponente ao desenvolvimento destas complicações (Sabaté et al. 2014) (Canet et al. 2010) (Qaseem, Snow, Fitterman, E. Rodney Hornbake, et al. 2006).

Dentro dos fatores individuais, os fatores genéticos foram propostos em estudos recentes como tendo um papel no desenvolvimento das CPPs. Genes que codificam a enzima conversora da angiotensina (ECA), surfactante das proteínas B e fator inibidor da migração dos macrófagos parecem estar envolvidos neste fenómeno (Guarracino 2012).

Em suma, a **tabela 2** apresenta fatores de risco modificáveis e não modificáveis, relacionados com o paciente, o procedimento e exames pré operatórios, classificados pela *American College of Physicians* (ACP) (Sabaté et al. 2014).

Nonmodifiable patient-related factors	Nonmodifiable procedure-related factors	Nonmodifiable preoperative testing
Congestive heart failure	High risk procedures: aortic aneurysm, thoracic, upper abdominal, abdominal, neurosurgery, vascular, head and neck	Genetic variations
ASA ≥ 3	Procedures with high risk for ALI/ARDS	Alterations in chest radiograph
Advanced age	Procedures with high risk for UEPI	High blood urea
COPD	Emergency surgery	
Funcional dependence		
GERD		
Diabetes mellitus		
Obstrutive sleep apnea		
Hypertension		
Liver disease		
Cancer		

Modifiable patient-related factors	Modifiable procedure-related factors	Modifiable preoperative testing
Low body weight	Prolonged surgery	Low serum albumin
Obesity	General anesthesia	Anemia
Smoking	Transfusion	Low SpO ₂
Alcohol consumption	Prolonged hospitalization	Positive cough test
Respiratory infection in the last month		
Sepsis		

ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GERD: gastroesophageal reflux disease; SpO₂: oxygen saturation as measured by pulse oximetry; UEPI: unanticipated early postoperative intubation.

Tabela 2: Fatores de risco classificados pela *American College of Physicians* adaptada de (Sabaté et al. 2014).

3.3 Estratégias de prevenção

3.3.1 Pré operatórias

Previamente à cirurgia, um dos objetivos é a identificação e atuação em fatores de risco modificáveis, com vista à estratificação do risco dos pacientes, tendo oportunidade para um melhor seguimento destes durante o período intra e pós-operatório. O reconhecimento dos doentes de alto risco para CPPs fornece uma adequada prevenção pré-operatória, assim como ajuda na elaboração de estratégias intraoperatórias, na tentativa de reduzir a incidência destas mesmas complicações (Guarracino 2012).

Estratégias pré-operatórias incluem, por exemplo, o atraso de uma cirurgia se ocorreu infecção respiratória no último mês, a cessação de hábitos alcoólicos (por mais de duas semanas) e de hábitos tabágicos (Sabaté et al. 2014). Sobre este último, foi demonstrado em estudos observacionais que longos períodos de cessação tabágica antes da cirurgia reduzem largamente as CPPs, comparativamente a períodos mais curtos (Mills et al. 2011). Aliás, a redução da frequência destas complicações pode não ser detetada se o período de abstinência não for superior a dois meses (Agostini et al. 2010). Além disso, *Mills et al.*, através de uma meta análise, mostrou que há uma diminuição do risco relativo de 41% para as CPPs com a interrupção dos hábitos tabágicos (Mills et al. 2011). Para doentes com história de tabagismo ou dispneia que vão ser submetidos a cirurgias cardíaca, abdominal superior ou ressecção pulmonar, recomenda-se a realização de espirometria (Tzani et al. 2011). Ainda, doentes com DPOC poderão beneficiar com o treino dos músculos inspiratórios pré operatoricamente e a remoção das secreções das vias aéreas devem ser consideradas em pacientes de alto risco (Guarracino 2012).

A anemia é uma condição que pode ser modificada pré operatoricamente com recurso a terapêutica farmacológica, embora, o *cut-point* do valor da hemoglobina que confere risco aumentado ainda não esteja devidamente identificado (Sabaté et al. 2014). Contudo, não há evidência de que a transfusão pré operatória diminua o risco de CPPs (Canet et al. 2010).

O nível de albumina deve ser avaliado em pacientes com suspeita de hipoalbuminémia, mas a nutrição entérica ou parentérica total para os pacientes mal nutridos ou com baixos níveis de albumina não deve ser usada isoladamente para reduzir as CPPs (Qaseem, Snow, Fitterman, E. Rodney Hornbake, et al. 2006).

Um recente estudo de coorte observacional multicêntrico identificou condições predisponentes e fatores de risco modificáveis para SDRA, validando um modelo de forma a identificar precocemente pacientes com alto risco de desenvolver esta síndrome na admissão hospitalar. Entre outras tentativas recentes de prever o SDRA surgiu o *Lung Injury Prediction Score* (LIPS) apresentado na **tabela 3**, onde um *cutoff* de pelo menos 4 revela um valor preditivo positivo de 18% e um valor preditivo negativo de 97% (Festic et al. 2015). Embora o rigor preditivo não seja o ideal, o LIPS está envolvido em novos ensaios clínicos para a prevenção do SDRA, como sejam o LIPS-A – *Lung Injury Prevention Study with Aspirin* e o LIPS-B – *Lung Injury Prevention Study With Budenoside and Beta Agonist Formeterol*. Além deste, vários outros modelos de predição foram sugeridos ao longo do tempo mas, na maioria deles, a diversidade da população de pacientes é alta, o que pode resultar em grande variabilidade nesses mesmos modelos e, então, o rigor preditivo decresce (Young & Ramachandran 2015).

Predisposing conditions		LIPS points	Risk modifiers	LIPS points
Shock		2	Alcohol abuse	1
Aspiration		2	Obesity (BMI>30)	1
Sepsis		1	Hypoalbuminemia	1
Pneumonia		1.5	Chemotherapy	1
High surgery ^a	Orthopedic spine	1	FiO ₂ >0.35 (>4L/min)	2
	Acute abdomen	2	Tachypnea (RR>30)	1.5
	Cardiac	2.5	SpO ₂ <95%	1
	Aortic vascular	3.5	Acidosis (pH<7.35)	1.5
High trauma	Traumatic brain	2	Diabetes mellitus ^b	-1
	Smoke inhalation	2		
	Near drowning	2		

BMI: Body Mass Index; FiO₂: fraction inspired oxygen concentration RR: respiratory rate SpO₂: oxygen saturation by pulse oximetry.

^aAdd 1.5 points if emergency surgery;

^bOnly if sepsis present.

Tabela 3: Lung Injury Prediction Score (LIPS) adaptada de (Festic et al. 2015).

O reconhecimento dos pacientes de alto risco para CPPs fornece uma melhor prevenção pré-operatória e, conseqüentemente, também pós-operatória (Guarracino 2012). No entanto, a avaliação pré-operatória é apenas um dos passos possíveis que influencia os resultados (Young & Ramachandran 2015).

3.3.2 Intraoperatórias

Um largo número de ensaios tenta identificar estratégias para melhorar os resultados da LPAV. Nos últimos anos, uma importante progressão é representada pela mudança do suporte mecânico respiratório básico para ventilação protetora ou ultraprotetora. (Terragni et al. 2015).

Estratégias ventilatórias protetoras

Uma boa estratégia de ventilação deverá oferecer a melhor oxigenação arterial possível, limitando o dano tecidual, assim como a lesão pulmonar (Guarracino 2012).

Investigações sugeriram uma forma de proteção da LPAV com baixos V_C e/ ou altos níveis de PEEP, reduzindo a incidência de disfunção pulmonar no pós-operatório e fornecendo trocas gasosas satisfatórias (Futier, Constantin, et al. 2014) (Serpa Neto et al. 2014) (Yang et al. 2011). Ary Serpa Neto realizou a primeira meta análise de ventilação pulmonar protetora intra operatória usando dados de pacientes individuais a partir de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar os efeitos da ventilação protetora em complicações pulmonares e extra pulmonares e tentar perceber a interferência do baixo volume corrente e altos níveis de PEEP nestas mesmas complicações. Esta meta análise mostrou que o uso de baixos volumes correntes reduz a LPAV. Também se revelou benéfica em pacientes que necessitam de ventilação a longo prazo para SDRA, com diminuição da mortalidade tão alta como 9%. Similarmente, outras meta-análises revelaram vantagens do uso de baixo volume corrente também em pacientes sem SDRA e em pacientes com ventilação mecânica a curto prazo durante a cirurgia. Contudo, os níveis de PEEP aqui usados foram diferentes e, portanto, difícil de comparar e interpretar este valor individualmente e quais os seus resultados no pós-operatório (Serpa Neto et al. 2014).

Na realidade, vários dados clínicos e experimentais mostraram que a redução do V_C para próximo do fisiológico diminui a resposta inflamatória pulmonar, assim como a mortalidade em pacientes com SDRA. Contudo, a controvérsia existe quando se questiona que V_C deverá ser utilizado para proteger os pulmões (Guarracino 2012) (Rocco et al. 2012) (Terragni et al. 2015). O estudo *Acute Respiratory Distress Network (ARDnet)* demonstrou uma redução na mortalidade de 22%, que pode ser obtida com o uso de V_C de 6 ml/ Kg de peso ideal, ao invés de 12 ml/ Kg

de peso ideal (Terragni et al. 2015). De outra forma, a utilização de volumes correntes de cerca de 10 ml/ Kg de peso ideal faz surgir marcadores de ateletotrauma e volutrauma (Fernandez-Bustamante et al. 2014). Um grupo de estudo denominado *IMPROVE – Intraoperative Protective Ventilation in Abdominal Surgery* demonstrou que uma ventilação protetora com V_C 6-8ml/ Kg do peso corporal previsto, PEEP de 6-8 cm H_2O e manobras de recrutamento repetidas a cada trinta minutos diminui a taxa de intubação por falência respiratória aguda e o uso de ventilação não invasiva, assim como o tempo de internamento hospitalar (Sabaté et al. 2014). De facto, por todo o mundo, a estratégia ventilatória baseada em volumes correntes baixos tornou-se *standard* nas UCI (Gama de Abreu & Pelosi 2012).

Por outro lado, a aplicação de PEEP na ventilação ajuda a manter o alvéolo aberto no final da expiração, promovendo a oxigenação e evitando a atelectasia (Guarracino 2012). O valor do PEEP deverá ser o menor possível de forma a prevenir alterações hemodinâmicas e a hiperdistensão pulmonar, mas deverá ser suficientemente elevado para induzir o recrutamento alveolar, mantendo o pulmão arejado no final da expiração (Rocco et al. 2012) (Hemmes et al. 2013). Uma meta análise mostrou que há uma redução da mortalidade hospitalar com o uso de elevados níveis de PEEP, comparativamente com baixos níveis em pacientes com $PaO_2:FiO_2 < 200\text{mmHg}$ (Terragni et al. 2015). A aplicação do PEEP será de acordo com a classificação da SDRA, segundo a Definição de Berlim, sendo que serão aplicados níveis de PEEP mais elevados, quanto maior for a severidade deste síndrome: 5-10 cm H_2O PEEP em pacientes com SDRA leve, 10-15 cm H_2O em pacientes com moderado e 15-20 cm H_2O em pacientes com severo (Gattinoni et al. 2015) (Hess 2015). Aliás, várias meta análises forneceram fortes sinais a favor do uso de níveis elevados de PEEP em pacientes graves, em comparação com níveis menores (Terragni et al. 2015) (Gattinoni et al. 2012). Contudo, apesar de *Gattinoni et al* afirmar que quanto melhor o PEEP, melhor a oxigenação, este também refere que o melhor PEEP não existe (Gattinoni et al. 2015).

De uma outra perspetiva, além dos benefícios mencionados do PEEP, *Hedenstierna* relata os seus efeitos negativos que passam pelo colapso dos alvéolos após a sua descontinuação e pela redução do *output* cardíaco, uma vez que o PEEP impede o retorno venoso (Hedenstierna 2012).

A hipercapnia pode ser uma consequência no contexto de diversas doenças respiratórias, enquanto que a hipercapnia permissiva é frequentemente usada como estratégia ventilatória em

pacientes com falência respiratória severa, em específico na SDRA (Contreras et al. 2015). Neste fenómeno, a elevação arterial de CO₂ é aceite para minimizar a LPAV, tendo sido demonstrados melhores resultados na SDRA. A hipercapnia permissiva exerce múltiplos efeitos em diferentes órgãos, nomeadamente nos pulmões, coração e cérebro. A nível pulmonar, a hipercapnia moderada melhora a ventilação perfusão através da elevada pressão alveolar de CO₂ e aumento da *compliance* do parênquima e, por outro lado, aumenta a secreção de surfactante alveolar, o que também melhora a *compliance*. Em relação ao sistema cardiovascular, aumenta o débito cardíaco pelo aumento de atividade simpaticoadrenal, aumenta a perfusão periférica, assim como aumenta a libertação de oxigénio pela hemoglobina para os tecidos. No cérebro, o CO₂ é importante para regular a atividade dos vasos sanguíneos, sendo que quando há uma diminuição da atividade destes ao CO₂, poderá ser um preditor de acidente vascular cerebral (AVC). Além disto, algumas evidências mostram que uma hipercapnia moderada diminui a LPAV, reduz a apoptose, o *stress* oxidativo e a inflamação nas células epiteliais alveolares. Também, diminui a resistência vascular pulmonar e melhora a função do ventrículo direito pela redução do recrutamento de macrófagos e da expressão do fator de necrose tumoral α (TNF- α). Embora os efeitos da hipercapnia permissiva sejam cada vez mais conhecidos, não existem ainda ensaios clínicos que mostrem o efeito direto da hipercapnia em pacientes com SDRA (Contreras et al. 2015).

Durante a VMP é importante evitar a atelectasia do pulmão não abordado na cirurgia, fenómeno este que já ocorre no outro pulmão. Deste modo, autores defendem que o V_C aqui utilizado deverá ser mais amplo, nomeadamente valores de 10 ml/ Kg, com vista a diminuir a probabilidade de *shunt* no pulmão ventilado, apesar de se constatar que certos marcadores inflamatórios se podem elevar em ambos os pulmões (Schilling et al. 2007) (Sugasawa et al. 2011). Por outro lado, dada a debilidade do único pulmão ventilado, o *baby lung*, o uso de volumes correntes demasiado altos pode provocar lesão mecânica neste (Gattinoni et al. 2012). Ainda, uma outra estratégia para minimizar as consequências da VMP reside no uso de sevoflurano, um anestésico geral que parece, de alguma forma, modular estes efeitos (Sugasawa et al. 2012). Outra medida, como por exemplo o uso correto do tubo endotraqueal de duplo lúmen que favorece a separação dos pulmões durante a VMP é uma medida estratégica para uma boa oxigenação (Guarracino 2012). Neste tipo de ventilação, alguns estudos reportam o benefício do óxido nítrico para facilitar uma adequada ventilação/perfusão através da

vasodilatação, embora não haja fortes evidências sobre este assunto (Kilpatrick & Slinger 2010) (Guarracino 2012).

Outras estratégias, como o corpo em pronação, pode ajudar a minimizar a LPAV de diferentes maneiras: distribuição mais homogênea da pressão transpulmonar pelo pulmão, menos hiperdistensão das unidades anteriores pulmonares e melhoria da ventilação/ perfusão, permitindo, deste modo, uma diminuição da concentração de O₂ inspirada (Terragni et al. 2015). Relativamente ao valor da FiO₂, este deve ser o mais baixo possível, mas de forma a promover uma saturação periférica de O₂ satisfatória e prevenir a hipoxémia (Guarracino 2012).

Assim, em conjunto, estas estratégias favorecem a adoção de um sistema de “pulmão aberto” no período intraoperatório, em que a evidência sugere que a redução de CPPs seria significativa (Tusman et al. 2012) (Terragni et al. 2015).

Estratégias ventilatórias ultraprotetoras

Quando a ventilação mecânica se torna insegura, o suporte extracorporeal pode ser introduzido (Gattinoni et al. 2012). Técnicas extracorpóreas como oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) e remoção de CO₂ extracorporeal (RCO₂EC) promovem adequadas trocas gasosas em pacientes com SDRA. Nestes pacientes, quando se recorre a suporte com estas técnicas podem mesmo não necessitar de ventilação mecânica não invasiva (Terragni et al. 2015). Além disso, teoricamente, todos os doentes que recebam suporte ventilatório beneficiariam de estratégias não invasivas (Terragni et al. 2015).

Foi recentemente estudada a eficácia clínica, a segurança e o custo-efetividade da OMEC comparativamente à ventilação convencional no estudo *Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR)*. Deste modo, observou-se uma melhoria significativa na sobrevida sem incapacidade grave aos 6 meses nos pacientes transferidos para um centro especialista nesta técnica em relação à ventilação convencional. Este resultado foi atribuído ao facto de a OMEC ter sustentado a vida do doente em insuficiência pulmonar aguda durante mais tempo, permitindo assim o diagnóstico, tratamento e recuperação do mesmo (Gattinoni et al. 2012) (Terragni et al. 2015).

O uso de baixos V_C pode levar ao aumento da pressão de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) e à diminuição do pH, sendo uma possível solução para este problema a RCO₂EC (Schultz et al. 2013). Os dispositivos para remoção de CO₂ têm sido desenvolvidos, em anos recentes, para oferecer uma menor resistência ao fluxo sanguíneo e estão cada vez mais disponíveis (Schultz et al. 2013) (Contreras et al. 2015). O dispositivo de remoção de CO₂ extracorpóreo facilita a ventilação protetora pulmonar, permitindo uma maior redução no V_C (Contreras et al. 2015). Aliás, recentemente, *Terragni et al*, num estudo prospetivo randomizado em 79 pacientes com SDRA, demonstrou a viabilidade de conjugar RCO₂EC com um volume corrente de 3ml/ kg. Também, relatam que ventilação com V_C muito baixos é viável, segura e fácil de implementar com esta técnica (Terragni et al. 2009) (Schultz et al. 2013) (Contreras et al. 2015).

Embora apresentem benefícios promissores, as estratégias ventilatórias ultraprotetoras em pacientes com SDRA requerem ainda confirmação por ensaios clínicos randomizados e controlados (Terragni et al. 2015).

3.3.4 Pós-operatórias

Assim como algumas das anteriores, as estratégias pós-operatórias carecem de alguma evidência científica. Um programa no pós-operatório organizado pelo *Pulmonary Care Working Group*, designado pelo acrónimo *I COUGH*, que significa *Incentive spirometry, Coughing and deep breathing, Oral care, Understanding (patient and family education), Getting out of bed frequently and Head-of-bed elevation*, reduziu a incidência de pneumonia pós-operatória, assim como da intubação não planeada (Sabaté et al. 2014).

O treino dos músculos respiratórios, espirometria de incentivo e a estimulação neuromuscular elétrica podem melhorar as trocas gasosas, a qualidade de vida e proporcionar um internamento pós-operatório mais curto (Sabaté et al. 2014). A fisioterapia pós operatória pode auxiliar na expansão pulmonar e na libertação de secreções das vias aéreas (Guarracino 2012).

Na **tabela 4** encontram-se sumarizadas possíveis técnicas para reduzir as CPPs, de acordo com diversos autores.

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Smoking cessation	Low V_T and/or high PEEP	Incentive spirometry
Delay surgery if there was respiratory infection in last month	Permissive hypercapnia	Deep breathing exercises
Alcohol cessation	Body pronation	Nasogastric tube (for nausea and vomiting)
Spirometry ¹	Enough F_iO_2	Electrical neuromuscular stimulation
Training of inspiratory muscles ²	ECMO	
Serum albumin measurement ³	ECCO ₂ R	
Hemoglobin measurement	Higher V_T during OLV	

¹For patients with a history of smoking or dyspnea undergoing a cardiac surgery, upper abdominal or pulmonary resection;

²in patients with COPD;

³in patients suspected of having hypoalbuminemia.

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ECCO₂R: extracorporeal removal of CO₂; OLV: one-lung ventilation; PEEP: positive end-expiratory pressure; V_T : tidal volume.

Table 4: Possíveis técnicas para reduzir as CPPS adaptado de (Sabaté et al. 2014) (Guarracino 2012) (Qaseem, Snow, Fitterman, E Rodney Hornbake, et al. 2006) (Tzani et al. 2011) (Terragni et al. 2015) (Futier, Constantin, et al. 2014) (Contreras et al. 2015).

4. Discussão

Seguidamente, serão apresentados na discussão, os tópicos que se mostraram mais controversos ao longo da revisão bibliográfica, nomeadamente a Definição de Berlim, PEEP e V_C .

4.1 Definição de Berlim

Inicialmente, em 1988, uma definição para lesão pulmonar aguda (LPA) e SDRA foi proposta tendo em conta o nível de PEEP, a oxigenação, a *compliance* pulmonar e o grau de infiltração pulmonar, sendo pontuadas entre 1 e 4, o que consistia em 4 escalas diferentes. Também, a definição englobava a presença ou ausência de fatores de risco e a disfunção não pulmonar. O SDRA era definido com uma pontuação superior a 2.5 (Costa & Amato 2013) (**Tab. 5**).

	Score				
	0	1	2	3	4
Chest X-ray, number of quadrants	None	1	2	3	4
Oxygenation, P/F ratio	≥ 300	225-299	175-224	100-174	<100
PEEP, cm H₂O	≤ 5	6-8	9-11	12-14	≥ 15
Lung compliance, ml/cm H₂O	≥ 80	60-79	40-59	20-39	≤ 19

PEEP: positive end-expiratory pressure.

Tabela 5: Score de Lesão Pulmonar adaptada de (Costa & Amato 2013).

Mais tarde, outra das tentativas das definições de SDRA e LPA foi feita em 1994 pela AECC – *American-European Consensus Conference*, na tentativa de uniformizar e clarificar ambas (Costa & Amato 2013). A AECC teve em consideração fatores como o início agudo da hipoxémia (avaliada pela fração entre a pressão parcial arterial de O_2 e o oxigénio inspirado – PaO_2/FiO_2), os infiltrados no raio-x de tórax e pressão de encravamento da artéria pulmonar

igual ou inferior a 18 mmHg (**Tab. 6**). Apesar dos investigadores terem conhecimento de que o PEEP poderia afetar a oxigenação, decidiram não o incluir como critério desta, pois consideraram que a resposta ao PEEP não era consistente e era tempo-dependente (Costa & Amato 2013).

	Timing	Oxygenation	Radiological abnormalities	Pulmonary artery wedge pressure
ALI	Acute onset	≤ 300 regardless of PEEP	Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph	≤ 18 mmHg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension
ARDS	Acute onset	≤ 200 regardless of PEEP	Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph	≤ 18 mmHg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension

ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome

Tabela 6: Definição de LPA e SDRA pela AECC adaptada de (Bordes et al. 2014)

Na altura, esta definição foi aceite pelos investigadores, contudo, aspetos relacionados com os critérios da AECC começaram a surgir ao longo dos anos, nomeadamente a falta de explicação para o que se define como agudo, a pobre fiabilidade relativamente aos critérios radiográficos, a sensibilidade da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em diferentes ventiladores e, principalmente, o valor do *cutoff* da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ selecionado (Costa & Amato 2013) (The ARDS Definition Task Force* 2012). Por outro lado, a existência de uma categoria ampla designada LPA trouxe consigo alguma confusão, uma vez que doentes com SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$) ou com doença menos crítica ($200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$) eram abrangidos por esta definição. Na prática clínica, os profissionais usavam o termo LPA apenas para os pacientes com LPA sem SDRA, ou seja, com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 201 e 300 mmHg (Costa & Amato 2013).

Deste modo, em 2012, uma nova definição – a Definição de Berlim – sugerida pela *European Society of Intensive Care Medicine*, apoiada pela *American Thoracic Society* e pela *Society of*

Critical Care Medicine emergiu para ajudar a resolver estas limitações de confiabilidade e validade da definição da AECC (The ARDS Definition Task Force* 2012) (**Tab. 7**).

	AECC Definiton	AECC Limitations	Adressed in Berlin Definiton
Timing	Acute onset	No definiton of acute	Acute time frame specified
ALI category	All patients with $\text{PaO}_2 < 300$ mmHg	Misinterpreted as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201-300$ leading to confusing ALI/ARDS term	3 mutually exclusive subgroups of ARDS by severity ALI term removed
Oxygenation	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (regardless of PEEP)	Inconsistency of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio due to the effect of PEEP and/or FiO_2	Minimal PEEP level added across subgroups; FiO_2 effect less relevant in severe ARDS group
Chest radiograph	Bilateral infiltrates observed on frontal chest radiograph	Poor interobserver reliability on chest radiograph interpretation	Chest radiograph criteria clarified; example radiographs created
PAWP	≤ 18 mmHg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension	High PAWP and ARDS may coexist; poor interobserver reliability of PAWP and clinical assesments of left atrial hypertension	PAWP requirement removed; Hidrostatic edema not the primary cause of respiratory failure; Clinical vignettes created to help exclude hydrostatic edema
Risk factor	None	Not formally included in definition	Included; When none identified, need to objectively rule out hydrostatic edema
AECC: American European Consensus Conference; ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; FiO_2 : fraction of inspired oxygen; PaO_2 : arterial pressure of oxygen; PAWP: pulmonar artery wedge pressure; PEEP: positive end-expiratory pressure			

Tabela 7: Limitações da definição da AECC e respetivas novas abordagens na Definição de Berlim adaptada de (The ARDS Definition Task Force* 2012).

Assim, surgiram alterações como as remoções da categoria de LPA e do critério da pressão de encravamento da artéria pulmonar, foi definido o início agudo das manifestações (menos de 7

dias), assentando o SDRA em diferentes níveis de severidade para melhor categorizar os pacientes (Bordes et al. 2014) (Costa & Amato 2013).

Bordes et al investigaram 40 pacientes queimados durante dois anos que tiveram ventilação mecânica por mais de 48 horas e que foram diagnosticados com pneumonia, com o objetivo de comparar a epidemiologia de SDRA entre as duas definições. Para avaliar a gravidade de SDRA, concluíram que a Definição de Berlim seria mais precisa, sendo que facilitava o reconhecimento de SDRA nestes doentes, assim como promovia a estratégia de ventilação protetora para um número maior de queimados (Bordes et al. 2014).

Sumariamente, autores afirmam que a atual definição de Berlim trouxe melhorias e simplificação em relação às anteriores, apresentando uma melhor validade preditiva de mortalidade (Costa & Amato 2013) (The ARDS Definition Task Force* 2012) . Ainda é de referir que esta definição, embora traga consigo uma validade melhorada, a incidência de morbidade e mortalidade globais não se alteraram de forma substancial desde 2012 (Barbas et al. 2014) (Villar et al. 2014). Aliás, na Europa, a incidência de SDRA não se alterou significativamente nos últimos dez anos (Villar et al. 2014).

4.2 PEEP e Volume Corrente

Em 1938, a fisiologia do PEEP foi descrita por *Barach et al* e o seu uso foi generalizado na clínica através de *Gregory et al* com pacientes pediátricos, tornando-se rotineiro no tratamento da SDRA, com o objetivo de melhorar a oxigenação.

Foi na década de 90 que emergiu um novo conceito de PEEP como estratégia de proteção pulmonar. Esta proteção residia na ideia de “abrir o pulmão e mantê-lo aberto”, prevenindo, assim, o colapso pulmonar. A seleção do PEEP de acordo com a oxigenação e a *compliance* respiratória foi redescoberta diversas vezes ao longo do tempo, até às investigações mais atuais (Gattinoni et al. 2015).

Inicialmente, as experiências que compararam a administração de baixos e altos níveis de PEEP em pacientes com SDRA não apresentaram diferenças na mortalidade em relação aos dois grupos (Terragni et al. 2015).

Downs et al, através da sua experiência, sugeriram que o valor do PEEP devia ser alto de modo a que se obtivesse um valor de PaO_2 ideal, mas sem ocorrer instabilidade hemodinâmica. Isto fez com que, mais tarde, *Kirby et al* recomendassem níveis muito altos de PEEP (como 60cm H_2O) para diminuir o *shunt*, o que culminou em distensão de algumas partes do pulmão (Hess 2015).

O aparecimento do PEEP como protetor na ventilação mecânica começou em 1974, com *Webb e Tierney*, publicando um documento em que relatavam que ratos ventilados com PEEP de 45 cm H_2O durante uma hora sofreram uma lesão pulmonar fulminante, enquanto que os ventilados com 30 cm H_2O tiveram uma lesão pulmonar intermédia e os ventilados com 14 cm H_2O não sofreram qualquer lesão (Baudouin 2003) (Gattinoni et al. 2015).

Neste seguimento, muitas abordagens foram propostas para selecionar o valor de PEEP mais adequado para a proteção pulmonar mas, a escolha para cada paciente não é totalmente clara (Hess 2015). De um modo geral, constatou-se que as taxas de hipoxémia eram mais baixas quando níveis mais elevados de PEEP eram usados, sendo que níveis ainda mais altos beneficiariam pacientes com doença mais severa (Terragni et al. 2015). Atualmente, a seleção do PEEP pode ser feita de acordo com a severidade do SDRA, como já referido anteriormente (5-10

cmH₂O PEEP em pacientes com SDRA leve, 10-15 cmH₂O em pacientes com moderado e 15-20 cmH₂O em pacientes com SDRA severo) (Gattinoni et al. 2015) (Hess 2015).

Por outro lado, a combinação de alto V_C na ordem dos 12-15ml/ Kg por peso corporal ideal com um PEEP de 5-10cm H₂O era a encorajada, em 1970, para prevenir a hipoxémia e a atelectasia (Futier, Constantin, et al. 2014) (Gattinoni et al. 2012). Aliás, elevados V_C revelaram, no passado, melhorar a oxigenação e diminuir o *shunt*, sendo, assim, este método recomendado para controlar a hipoxémia (Della Rocca & Coccia 2013).

No entanto, com a evolução do conhecimento, investigações demonstraram que V_C altos em doentes com SDRA e LPAV estariam associados a um agravamento da lesão pulmonar de base ou mesmo implicados no início de uma e, também, a um aumento da mortalidade (Futier, Constantin, et al. 2014) (Lellouche et al. 2012). Além disso, outra série de estudos apontaram que baixos V_C estariam relacionados com uma diminuição dos mediadores inflamatórios e das CPPs, sendo aceite, de uma forma geral, o valor de 6 ml/ Kg por peso ideal (Gattinoni et al. 2012) (Della Rocca & Coccia 2013).

Após diversos anos de investigações, atualmente, sugere-se que o uso de baixos V_C e níveis suficientes de PEEP ajudam na proteção pulmonar associada à ventilação mecânica, promovendo a oxigenação e evitando o colapso alveolar (Serpa Neto et al. 2014) (Wittmann et al. 2013) (Tusman et al. 2012).

5. Limitações do estudo

A Definição de Berlim adotou uma entidade que descreve o desequilíbrio na oxigenação esperada em relação a determinada F_iO_2 . A noção de lesão pulmonar aguda foi ultrapassada e três níveis de gravidade para SDRA foram assumidos. Uma vez que não parecem ter sido publicados estudos randomizados controlados usando esta definição mais recente unicamente, esta revisão poderá apresentar alguma limitação devido a este facto. Claramente, estudos adicionais serão necessários para confirmar alguns pressupostos sobre este tema.

6. Conclusão

As CPPs acrescentam morbidade e mortalidade aos pacientes cirúrgicos, de sobre maneira após cirurgias pulmonares, com impactos clínico e económico importantes. A SDRA é uma complicação séria no pós-operatório e, apesar da Definição de Berlim ter trazido melhorias, continua a ser uma tarefa árdua prever o seu aparecimento de forma individualizada.

Diversos fatores de risco relacionados com o doente ou com o procedimento contribuem para o desenvolvimento destas complicações, como sejam, a idade avançada, hábitos tabágicos ou alcoólicos, infeção respiratória no último mês ou VMP.

A importância da prevenção das CPPs tem sido reconhecida de forma crescente ao longo do tempo. A identificação precoce dos pacientes de alto risco, a respetiva estratificação e intervenção em fatores de risco modificáveis como cessação tabágica ou otimização da DPOC podem ser estratégias preventivas realizadas pré operatoricamente. Também, na tentativa de diminuir o risco destas complicações, estratégias de ventilação protetoras e ultraprotetoras como a RCO_2EC podem ser utilizadas no período intraoperatório, assim como estratégias pós operatórias como a espirometria de incentivo, apesar de algumas serem pouco evidenciadas cientificamente.

Dada a relevância epidemiológica e económica destas complicações, os efeitos na clínica e a pobre evidência em alguns aspetos, será de grande importância, no futuro, a clarificação, inovação e implementação de estratégias preventivas, particularmente na deteção precoce e na ação em fatores de risco modificáveis.

7. Referências bibliográficas

1. Agostini, P. et al., 2010. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax*, 65, pp.815–818.
2. Amigoni, M. et al., 2013. Unilateral acid aspiration augments the effects of ventilator lung injury in the contralateral lung. *Anesthesiology*, 119, pp.642–51.
3. Barbas, C.S.V., Ísola, A.M. & Caser, E.B., 2014. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Current Opinion in Critical Care*, 20(1), pp.10–16.
4. Baudouin, S. V., 2003. Lung injury after thoracotomy. *British Journal of Anaesthesia*, 91(1), pp.132–142.
5. Bein, T. et al., 2013. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Medicine*, 39, pp.847–856.
6. Bordes, J. et al., 2014. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns*, 40(4), pp.562–567.
7. Canet, J. et al., 2010. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*, 113(6), pp.1338–1350.
8. Contreras, M. et al., 2015. Permissive hypercapnia. *European Respiratory Monograph*, 3(1), pp.162–173.
9. Cook, M.W. & Lisco, S.J., 2009. Prevention of postoperative pulmonary complications. *International anesthesiology clinics*, 47(4), pp.65–88.
10. Costa, E.L. V & Amato, M.B.P., 2013. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Current opinion in critical care*, 19(1), pp.16–23.
11. Daryl, J.K. et al., 2014. NIH Public Access. , 130(5), pp.9492–9499.
12. Fernandez-Bustamante, A. et al., 2014. NIH Public Access. , 42(3), pp.157–162.
13. Festic, E., Kor, D. & Gajic, O., 2015. Prevention of acute respiratory distress syndrome. *Clinical Pulmonary Medicine*, 18(1), pp.300–304.
14. Futier, E., Godet, T., et al., 2014. Mechanical ventilation in abdominal surgery. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 33(7-8), pp.472–475.

15. Futier, E., Constantin, J.M. & Jaber, S., 2014. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review. *Minerva Anestesiologica*, 80(June), pp.726–735.
16. Gama de Abreu, M. & Pelosi, P., 2012. Mechanical ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25, pp.121–122.
17. Gattinoni, L., Carlesso, E. & Cressoni, M., 2015. Selecting the “right” positive end-expiratory pressure level. *Current Opinion in Critical Care*, 21(1), pp.50–57.
18. Gattinoni, L., Carlesso, E. & Langer, T., 2012. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25, pp.141–147.
19. Grichnik, K.P. & Shaw, A., 2009. Update on one-lung ventilation: the use of continuous positive airway pressure ventilation and positive end-expiratory pressure ventilation--clinical application. *Current opinion in anaesthesiology*, 22, pp.23–30.
20. Guarracino, F., 2012. Anesthesia & Clinical Perioperative Acute Lung Injury : Reviewing the Role of Anesthetic Management.
21. Hedenstierna, G., 2012. Oxygen and anesthesia: What lung do we deliver to the post-operative ward? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56, pp.675–685.
22. Hemmes, S.N.T. et al., 2011. Rationale and study design of PROVHILO - a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. *Trials*, 12(1), p.111.
23. Hemmes, S.N.T., Paulus, F. & Schultz, M.J., 2013. From the dark side of ventilation toward a brighter look at lungs. *Critical care medicine*, 41(5), pp.1376–7.
24. Hess, D.R., 2015. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respiratory Care*, 60(11), pp.1688–1704.
25. Kilpatrick, B. & Slinger, P., 2010. Lung protective strategies in anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 105 Suppl , pp.i108–i116.
26. Kozian, A. et al., 2011. Ventilatory Protective Strategies during Thoracic Surgery. *Anesthesiology*, 114(5), pp.1025–1035.
27. Lellouche, F. et al., 2012. High Tidal Volumes in Mechanically Ventilated Patients Increase Organ Dysfunction after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 116(5), pp.1072–1082.
28. Licker, M. et al., 2009. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Current opinion in anaesthesiology*, 22, pp.61–67.
29. Machado, H., 2014. Spontaneous One-Lung Ventilation Increases the Lung Inflammatory Response: An Experimental Pilot Study - paper B. *Journal of Anesthesia & Clinical Research*, 05.

30. Machado, H., Moreira da Silva, Á. & Garcia-Guasch, R., 2010. Respuesta inflamatoria en la etiopatogenia de la lesión pulmonar aguda postoperatoria en cirugía torácica.
31. Machado, H.S. et al., 2014. Increased lung inflammation with oxygen supplementation in tracheotomized spontaneously breathing rabbits: an experimental prospective randomized study - paper A. *BMC anesthesiology*, 14, p.86.
32. Mills, E. et al., 2011. Smoking cessation reduces postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 124, pp.144–154.
33. Misthos, P. et al., 2005. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 27, pp.379–383.
34. Qaseem, A., Snow, V., Fitterman, N., Hornbake, E.R., et al., 2006. Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines Risk Assessment for and Strategies To Reduce Perioperative Pulmonary Complications for Patients Undergoing Noncardiothoracic Surgery: A Guideline from the American College of Physicians. , (January).
35. Qaseem, A., Snow, V., Fitterman, N., Hornbake, E.R., et al., 2006. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 144(January), pp.575–580.
36. Della Rocca, G. & Coccia, C., 2013. Acute lung injury in thoracic surgery. *Current opinion in anaesthesiology*, 26(1), pp.40–6.
37. Rocca, G. Della & Coccia, C., 2011. Ventilatory management of one-lung ventilation. *Minerva Anestesiologica*, 77(May), pp.534–536.
38. Rocco, P.R.M., Dos Santos, C. & Pelosi, P., 2012. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25, pp.123–130.
39. Sabaté, S., Mazo, V. & Canet, J., 2014. Predicting postoperative pulmonary complications. *American Family Physician*, 75, pp.1837–1840.
40. Schilling, T. et al., 2007. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), pp.368–375.
41. Schultz, M.J., Juffermans, N.P. & Matthay, M. a., 2013. From protective ventilation to super-protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 39, pp.963–965.
42. Serpa Neto, A. et al., 2014. Protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis of benefit of so-called lung-protective ventilation settings in patients under general anesthesia for surgery. *Systematic reviews*, 3, p.2.

43. Sugasawa, Y. et al., 2012. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *Journal of Anesthesia*, 26, pp.62–
44. Sugasawa, Y. et al., 2011. The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection. *Journal of Anesthesia*, 25, pp.170–177.
45. Terragni, P.P. et al., 2009. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*, 111(4), pp.826–835.
46. Terragni, P.P., Ranieri, V.M. & Brazzi, L., 2015. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC medicine*, 11(1), p.85.
47. The ARDS Definition Task Force*, 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome, The Berlin Definition. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, p.1.
48. Tønnesen, H. et al., 2009. Smoking and alcohol intervention before surgery: Evidence for best practice. *British Journal of Anaesthesia*, 102(3), pp.297–306.
49. Tusman, G. et al., 2012. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25, pp.1–10.
50. Tzani, P., Chetta, A. & Olivieri, D., 2011. Patient assessment and prevention of pulmonary side-effects in surgery. *Current opinion in anaesthesiology*, 24, pp.2–7.
51. Villar, J., Sulemanji, D. & Kacmarek, R.M., 2014. The acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care*, 20, pp.3–9.
52. Wittmann, M., Matot, I. & Hoeft, A., 2013. ESA Clinical Trials Network 2012. *European journal of anaesthesiology*, 30, pp.208–10.
53. Yang, M. et al., 2011. Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: A randomized controlled trial. *Chest*, 139, pp.530–537.
54. Young, A. & Ramachandran, S.K., 2015. Clinical Prediction of Postoperative Respiratory Failure. , (6), pp.2013–2015.

Anexos

Artigo realizado com base na presente tese publicado na revista '*Journal of Anesthesia & Clinical Research*'.



Postoperative Pulmonary Complications: An Epidemiological, Risk Factors and Prevention Review

Ana T Duarte¹ and Humberto S Machado^{1,2*}

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

²Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

*Corresponding author: Humberto S Machado, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar do Porto Largo Professor Abel Salazar 4099-001 Porto, Portugal; Tel: +351-935848475; E-mail: hjs.machado@gmail.com

Received date: December 16, 2015; Accepted date: January 26, 2016; Published date: January 30, 2016

Copyright: © 2016 Duarte AT, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Introduction: Current knowledge suggests that pulmonary complications are a frequent entity in the postoperative period, with special risk after lung surgery. They are associated with high rates of morbidity and mortality and acute respiratory distress syndrome is a common cause of respiratory failure. These complications have a significant impact on the economy with prolonged hospital stay and increased number of hospital readmissions.

Objectives: To conduct a non-systematic literature review related to the topic of postoperative pulmonary complications, regarding its epidemiology and clinical impact, modifiable and non-modifiable risk factors and preventive strategies.

Methods: Electronic databases such as PubMed, Medline and Google scholar, were used with the keywords listed below. The MeSH terms used were: postoperative complications, acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Accordingly, the review was conducted between the years 2009 and 2015.

Results: The etiology of postoperative pulmonary complications is multifactorial. Modifiable risk factors (smoking and drinking habits, respiratory infection in last month, prolonged surgery) or non-modifiable (advanced age, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure) may be involved in the development of postoperative pulmonary complications and should be recognized early to assess the patients' risk. Preventive strategies can be instituted pre, intra or postoperatively, acting on modifiable risk factors (such as cessation of alcohol consumption and smoking habits) and optimizing those which are not, by training inspiratory muscles preoperatively or using ventilatory strategies such as low tidal volume and incentive spirometry.

Conclusion: The clinical and social consequences of postoperative pulmonary complications are huge and the prevention of its high incidence continues to be a growing challenge. Preventive strategies should be systematically applied in order to achieve better results.

Keywords: Postoperative pulmonary complications; Acute respiratory distress syndrome; Risk factors; Prevention

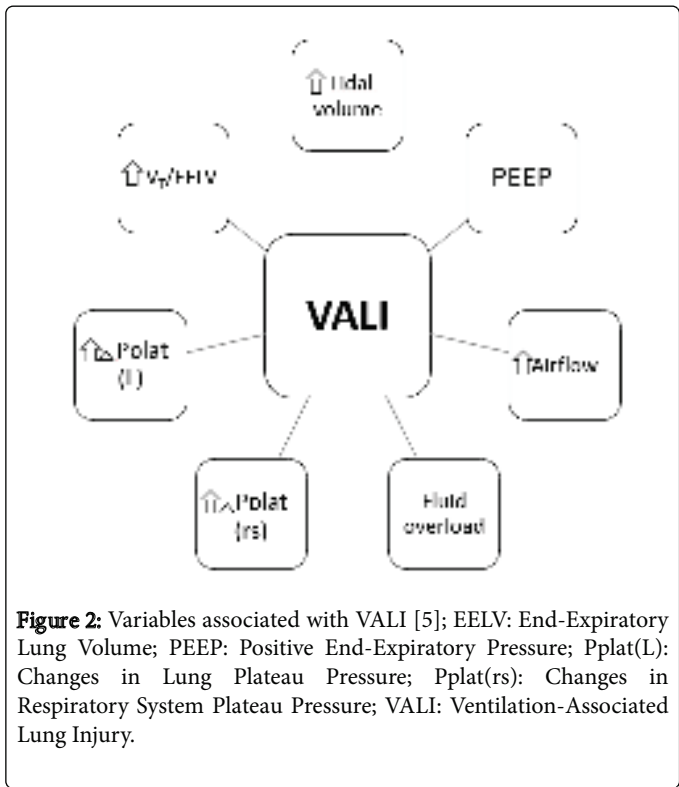
Introduction

Despite all the medical and surgical technological advances in recent years, postoperative pulmonary complications (PPCs) are the most frequently encountered following lung resections. The incidence of PPCs may vary from 2 to 40%, depending on the context in which they are inserted. These complications are associated with a serious increase in morbidity and mortality, having a significant influence on the economy with long periods of hospitalization or hospital readmissions [1-3]. The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a heterogeneous entity with complex pathology that can have multiple etiologies [4,5]. In the postoperative period it has an incidence estimated at approximately 3% and it is a common cause of respiratory failure [6]. The identification of those patients who are at risk of developing PPCs becomes thus an important step in reducing the future population of these comorbidities [7]. PPCs can result from

the interaction of various risk factors, whether related to the patient or the procedure [8]. The study of these risk factors and therefore the stratification of patients are fundamental measures to predict complications, although it is a difficult task to predict whether a patient will develop them [1,9]. Prevention of PPCs is one of the most important goals of treatment of surgical patients, and preventive strategies can be implemented pre, intra or postoperatively, although some of them can be better supported by evidence [3,8,10]. This review is intended to assess the epidemiology, risk factors and prevention strategies PPCs, with discussion of issues that have proved more controversial.

Methods

The bibliography used in this review was searched in electronic databases such as PubMed, Medline and Google scholar, using the keywords postoperative pulmonary complications, acute respiratory distress syndrome, risk factors, prevention. The MeSH terms were used postoperative complications, acute respiratory distress syndrome and



A major lung surgery is usually associated with a systemic inflammatory response induced by surgical trauma, such as in lung resection [8]. Emergency procedures and surgeries lasting more than three hours are both risk factors consistently mentioned [3,23]. Some authors stated that laparoscopic surgery has a decreased risk of PPCs in comparison to conventional surgery [3]. However, Cook et al. say it is not clear that it lowers the risk, but only that the recovery is faster [23].

Risk factors related to the patient

In addition to the risk associated with surgery, individual conditions play a key role in the PPCs [8].

A study by Agostini et al. showed five significant risk factors: over 75 years old, body mass index (BMI) greater than 30 kg/m², classification according to the American Society of Anesthesiology (ASA) ≥3, smoking and Chronic Obstructive Pulmonar Disease (COPD), and that the higher the severity of COPD, the greater the risk of PPCs [1,23,24]. Smoking and drinking habits have been associated with PPCs in several investigations as significant morbidity factors [3,25]. In fact, chronic alcohol consumption has been shown to be one of the most important risk factors in the PPCs [8].

The low weight or recent weight loss and low serum albumin are directly related to the nutritional status and the risk of developing PPCs. Alone, obesity is not a significant risk factor except in certain types of surgery, if morbid or comorbidities associated with obesity.

In a prospective study by Canet et al. [7] anemia, which may increase the risk in three times, and low preoperative O₂ saturation were identified as PPCs predictors, the latter being for the first time reported as a risk factor.

The upper respiratory infection in the month prior to surgery increases bronchial reactivity and the risk of bronco and laryngospasm, and is also a predisposing factor for the development of these complications, as well as congestive heart failure [3,7,11].

Genetic factors have been proposed in recent studies as having a role in development of PPCs. Genes encoding angiotensin converting enzyme (ACE), the surfactant protein B, and myosin light chain kinase and a factor of macrophage migration inhibitory appear to be involved in this phenomenon [8].

Table 2 presents risk factors classified by the American College of Physicians (ACP) [3].

Non-modifiable patient-related factors	Non-modifiable procedure-related factors	Non-modifiable preoperative testing
Congestive heart failure	High risk procedures: aortic aneurysm, thoracic, upper abdominal, abdominal, neurosurgery, vascular, head and neck	Genetic variations
ASA ≥3	Procedures with high risk for ALI/ARDS	Alterations in chest radiograph
Advanced age	Procedures with high risk for UEPI	High blood urea
COPD	Emergency surgery	
Functional dependence		
Impaired sensorium		
GERD		
Diabetes mellitus		
Obstrutive sleep apnea		
Hypertension		
Liver disease		
Cancer		

ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GERD: Gastro Esophageal Reflux Disease; SpO₂: Oxygen saturation as measured by Pulse Oximetry; UEPI: Unanticipated Early Postoperative Intubation

Table 2: Risk factors classified by American College of Physicians [6].

Prevention Strategies

Preoperative

Prior to surgery, one of the goals is to identify and act on risk factors, for the stratification of patients [8].

Preoperative strategies include the delay surgery if there was a respiratory infection in the previous month, the cessation of alcohol consumption (more than two weeks) and smoking habits [3]. About the latter, it was shown that long periods of smoking cessation before

surgery largely reduce PPCs compared to shorter periods [26]. Reducing the frequency of these complications cannot be detected if the withdrawal period does not exceed two months [1]. For patients with a history of smoking or dyspnea undergoing a cardiac surgery, upper abdominal or pulmonary resection, it is recommended to perform spirometry [27]. Still, patients with COPD may benefit from the training of preoperative inspiratory muscles and removal of airway secretions in high-risk patients [8].

Anemia can be modified pre operatively using drug therapy, although the cut-point of the hemoglobin value that confers increased risk is not properly identified [3]. The level of albumin should be measured in patients suspected of having hypoalbuminemia, but the total parenteral or enteral nutrition for patients who are malnourished or have low serum albumin levels should not be used alone [11].

A recent study identified predisposing conditions for ARDS, validating a model to identify patients at high risk of developing ARDS at admission. Thus Lung Injury Score Prediction (LIPS) appeared (Table 3) where a cutoff at least 4 indicates a positive predictive value of 18% and negative of 97%. Although the predictive accuracy is not ideal, the LIPS is involved in other clinical trials for the prevention of ARDS, as LIPS-A - Lung Injury Prevention Study with Aspirin and LIPS-B - Lung Injury Prevention Study With budesonide and Beta Agonist formeterol. Several models have been suggested, but in most of them, the diversity of the population is high, which can result in large variability and the predictive accuracy decreases [6].

Intraoperative

Lately, an important progression is represented by Chang the basic mechanical respiratory support for protective ventilation or ultra-protective [28].

Protective ventilation strategies

Good strategy ventilation should offer the best possible blood oxygenation, limiting lung injury [8].

Investigations suggested a form of protection VALI with low tidal volume (VT) and/or high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP), reducing the incidence of pulmonary dysfunction in the postoperative period and providing satisfactory gas exchange [15,16,29].

Several meta-analyzes showed that the protective ventilation with low VT reduces VALI, it is beneficial in patients who require long term ventilation ARDS, as well as for patients without ARDS [15]. Some data show that a reduction in VT to values near the physiological volumes decreases lung inflammatory response, as well as the mortality rate of patients with ARDS. However, controversy exists when one questions the volume that should be used [8,17,28]. The study Acute Respiratory Distress Network (ARDnet) showed a reduced mortality of 22%, which can be obtained with the use of VT 6 ml/kg ideal weights, instead of 12 ml/kg [28]. Actually, the use of VT of 10 mg/kg of ideal body weight raises atelectotrauma markers and barotrauma [30].

Moreover, PEEP helps keep the alveoli open in the end of expiration, promoting oxygenation and preventing atelectasis [8]. The value of PEEP should be minimized to prevent hemodynamic changes and lung over-distention, but should be high enough to induce cellular recruitment [17,31]. Meta-analysis showed that there is a reduction in hospital mortality with the use of high levels of PEEP compared to low levels in patients with $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg [28]. The application of

PEEP will be in accordance with the classification of ARDS, according to Berlin Definiton, with higher PEEP levels being applied, when the severity of the syndrome is higher: 5-10 cm H_2O PEEP in patients with mild ARDS, 10-15 cm H_2O in patients with moderate and 15-20 cm H_2O in patients with severe [32,33]. Although Gattinoni et al. state that the better the PEEP, the better the oxygenation, they also say that the best PEEP does not exist [32]. In addition to these benefits, Hedenstierna reports its negative effects which are the collapse of the alveoli after discontinuation and the reduction in cardiac output, since this prevents venous return [34].

Predisposing conditions		LIPS points
Shock		2
Aspiration		2
Sepsis		1
Pneumonia		1.5
High risk surgery	Orthopedic spine	1
	Acute abdomen	2
	Cardiac	2.5
	Aortic vascular	3.5
High risk trauma	Traumatic brain	2
	Smoke inhalation	2
	Near drowning	2
	Lung contusion	1.5
	Multiple fractures	1.5
Risk modifiers		LIPS points
Alcohol abuse		1
Obesity (BMI>30)		1
Hypoalbuminemia		1
Chemotherapy		1
$\text{FiO}_2 > 0.35$ (>4 L/min)		2
Tachypnea (RR>30)		1.5
$\text{SpO}_2 < 95\%$		1
Acidosis ($\text{pH} < 7.35$)		1.5
Diabetes mellitus		-1
FiO_2 : Fraction inspired oxygen concentration RR: respiratory rate SpO_2 : Oxygen saturation by pulse oximetry; ^a Add 1.5 points if emergency surgery; ^b Only if sepsis present.		

Table 3: Lung Injury Prediction Score (LIPS)[2].

Permissive hypercapnia is often used as ventilatory strategy in patients with severe respiratory failure [35]. In this phenomenon, the increase of arterial CO_2 is accepted to minimize VALI and it has demonstrated better results in ARDS. Permissive hypercapnia has multiple effects in the lungs, heart and brain. In the lungs, moderate hypercapnia improves ventilation/perfusion through high CO_2 alveolar

pressure and increased parenchymal compliance and, on the other hand, increases alveolar surfactant secretion. Also, it decreases pulmonary vascular resistance and improves the function of the right ventricle. However, there are no clinical trials that show the direct effect of hypercapnia in patients with ARDS [35].

During OLV it is important to prevent atelectasis in the non-surgically approached lung, a phenomenon that already occurs in the other lung. Thus, some authors argue that the VT will be used wider (10 mg/kg) to reduce the likelihood of lung shunt, despite certain inflammatory markers may increase in both lungs [36,37]. Moreover, given the weakness of the ventilated lung -baby lung-, the use of too high VT may cause mechanical damage in this lung [18]. Other strategies to minimize the consequences of OLV reside in the correct use of a double-lumen endotracheal tube and sevoflurane, a general anesthetic that somehow modulates this effect [8,38]. The body pronation can also help minimize VALI in different ways [28]. Regarding the value of fraction of inspired O₂ (FiO₂), this should be as low as possible but enough to promote a satisfactory peripheral O₂ saturation [8].

Together, these strategies favor a system of "open lung" in the intraoperative period, in which the PPCs reduction would be significant [28,39].

Ultra protective ventilation strategies

When mechanical ventilation becomes unsafe, the extracorporeal support can be introduced [18]. Body techniques such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and extracorporeal removal of CO₂ (ECCO₂R) promote adequate gas exchange in patients with ARDS. Theoretically, all patients receiving ventilatory support would benefit from non-invasive strategies [28]

It was studied the clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of ECMO compared to conventional ventilation in the study Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR). There was a significant improvement in survival without severe disability at 6 months in patients who were transferred to a specialised in this technic center. This result was attributed to the fact that ECMO have supported the patient's life in an acute lung failure during more time, permitting diagnosis, treatment and recovery [18,28].

The use of low VT can lead to increased PaCO₂ and pH reduction where ECCO₂R can be a solution to this problem [40]. These devices have been developed to offer less resistance to blood flow and are increasingly available [35,40]. ECCO₂R facilitates lung protective ventilation, allowing a greater reduction in VT [35]. In fact, researchers demonstrate the feasibility of combining ECCO₂R with VT 3ml/kg and report that ventilation with very low tidal volumes is feasible, safe and easy to implement with this technique [35,40,41].

Although they have promising benefits, strategies in patients with ARDS still require confirmation in clinical trials [28].

Postoperative

As well as some of the previous, postoperative strategies lack any scientific evidence. A program postoperatively organized by the Pulmonary Care Working Group, appointed by the acronym I COUGH, which means Incentive spirometry, Coughing and deep breathing, Oral care, Understanding (patient and family education), Getting out of bed frequently and Head-of-bed elevation reduced the

incidence of postoperative pneumonia, as well as unplanned intubation.

Deep breathing exercises, incentive spirometry and electrical neuromuscular stimulation can improve gas exchange, the quality of life and a shorter postoperative hospitalization [3]. Still, for postoperative nausea and vomiting can be used a nasogastric tube [11]

In Table 4 is summarized possible techniques to reduce pulmonary complications according to several authors. Table 4: Possible techniques to reduce pulmonary complications adapted from [3,8,11,27-29,35].

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Smoking cessation	Low VT and/or high PEEP	Incentive spirometry
Delay surgery if there was respiratory infection in last month	Permissive hypercapnia	Deep breathing exercises
Alcohol cessation	Body pronation	Nasogastric tube (for nausea and vomiting)
Spirometry ¹	Enough FiO ₂	Electrical neuromuscular stimulation
Training of inspiratory muscles ²	ECMO	
Serum albumin measurement ³	ECCO ₂ R	
Hemoglobin measurement	Higher VT during OLV	
ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECCO ₂ R: Extracorporeal Removal of CO ₂ ; OLV: One-Lung Ventilation; PEEP: Positive End-Expiratory Pressure; VT: Tidal Volume. ¹ For patients with a history of smoking or dyspnea undergoing a cardiac surgery, upper abdominal or pulmonary resection; ² in patients with COPD; ³ in patients suspected of having hypoalbuminemia		

Table 4: Possible techniques to reduce pulmonary complications.

Discussion

Hereunder, topics that have been observed as the most controversial in literature review will be presented for discussion, namely: The Berlin Definition, PEEP level and Tidal Volume.

	Score				
	0	1	2	3	4
Chest X-ray, number of quadrants	None	1	2	3	4
Oxygenation, P/F ratio	≥300	225-299	175-224	100-174	<100
PEEP, cm H ₂ O	≤5	6-8	9-11	12-14	≥15
Lung compliance, ml/cm H ₂ O	≥80	60-79	40-59	20-39	≤19
PEEP: Positive End-Expiratory Pressure.					

Table 5: Lung Injury Score [3].

Berlin definition

In 1988, a definition for acute lung injury (ALI) and ARDS (Table 5) was proposed, consisting of 4 different scales punctuated from 1 to 4. The definition also included the presence or absence of risk factors and non-pulmonary dysfunction. The ARDS was defined as a score higher than 2.5 [42]. Table 5: Lung Injury Score adapted from [42].

Another ALI and ARDS settings was made in 1994 by the American European Consensus Conference (AECC) (Table 6), in an attempt to standardize and clarify both [42]. Although researchers have known that PEEP could affect oxygenation, they decided not to include this as a criterion, because they considered that the response to PEEP was not consistent and was time-dependent [42]. Table 6: Criteria for ALI and ARDS by the AECC adapted from [43].

	Timing	Oxygenation	Radiological abnormalities	Pulmonary artery wedge pressure
ALI	Acute onset	≤ 300 regardless of PEEP	Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph	≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension
ARDS	Acute onset		Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph	≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension

ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

Table 6: Criteria for ALI and ARDS [4].

This definition was accepted, however, aspects of the AECC criteria began to emerge, notably the lack of explanation for what is defined as acute and the value of the cutoff of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ selected [42] [5] (Table 7). On the other hand, the existence of a broad category designated

ALI brought some confusion, because patients with ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg) or less critical illness ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg) were covered by this definition. Generally, the professionals used the term ALI for patients with ALI without ARDS [42].

	AECC Definition	AECC Limitations	Addressed in Berlin Definition
Timing	Acute onset	No definition of acute	Acute time frame specified
ALI category	All patients with $\text{PaO}_2 < 300$ mm Hg	Misinterpreted as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201-300$ leading to confusing ALI/ARDS term	3 mutually exclusive subgroups of ARDS by severity ALI term removed
Oxygenation	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg (regardless of PEEP)	Inconsistency of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio due to the effect of PEEP and/or FiO_2	Minimal PEEP level added across subgroups; FiO_2 effect less relevant in severe ARDS group
Chest radiograph	Bilateral infiltrates observed on frontal chest radiograph	Poor inter-observer reliability oh chest radiograph interpretation	Chest radiograph criteria clarified; example radiographs created
PAWP	≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension	High PAWP and ARDS may coexist; poor inter-observer reliability of PAWP and clinical assessments of left atrial hypertension	PAWP requirement removed; Hydrostatic edema not the primary cause of respiratory failure; Clinical vignettes created to help exclude hydrostatic edema
Risk factor	None	Not formally included in definition	Included; When none identified, need to objectively rule out hydrostatic edema

AECC: American European Consensus Conference; ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; FiO_2 : Fraction Of Inspired Oxygen; PaO_2 : Arterial Pressure Of Oxygen; PAWP: Pulmonary Artery Wedge Pressure; PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

Table 7: The AECC Definition- Limitations and methods to address these in the Berlin Definition [1].

In 2012, a new definition - the Berlin Definition - suggested by the European Society of Intensive Care Medicine emerged to help address these limitations of reliability and validity of AECC [5] (Table 7). In short, the authors claim that the current Berlin definition brought improvements and simplification compared to the previous one, with better predictive validity for mortality [5,42]. Despite this improved validity, the overall incidence of morbidity and mortality rates have not changed substantially since 2012 [44,45]. In fact, in Europe, the incidence of ARDS has not changed significantly over the past decade [45]. Table 7: The AECC Definiton - Limitations and methods to address these in the Berlin Definition adapted from [5].

PEEP

In 1938, Barach et al. described the physiology of the PEEP and its use has been widespread in the clinical by Gregory et al., becoming routine in the treatment of ARDS. In the 90s the concept of PEEP emerged as lung protective strategy, which is based in the idea of "open the lung and keep it open," to prevent lung collapse [32].

Initially, the experiments that compared the administration of low and high levels of PEEP in ARDS patients showed no differences in mortality [28].

Downs et al. have suggested that PEEP value should be so high as to obtain a PaO_2 ideal value, but without hemodynamic instability. Later, this led to Kirby et al. to recommend very high levels of PEEP (as 60

cm H₂O) to decrease the shunt, which culminated in lung distension [33].

The PEEP as protective mechanical ventilation started with Webb and Tierney, who reported that rats ventilated with PEEP of 45 cm H₂O for an hour suffered fulminant lung injury, rats ventilated with 30 cm H₂O had an intermediate lung injury and those ventilated with 14 cm H₂O did not suffered injury [32,46].

Many approaches have been proposed to select the most appropriate PEEP value and, in general, it was found that hypoxemia rates were lower when higher levels of PEEP were used [28,33]. Currently, the selection of the PEEP can be taken according to the severity of ARDS, as mentioned [32,33].

Tidal volume

The combination of high VT of 12-15 ml/kg ideal weight with a 5-10 cm H₂O PEEP was advised in 1970 to prevent hypoxemia and atelectasis [18,29]. Moreover, high tidal volumes showed, in the past, improved oxygenation and reduced shunt [14].

With the evolution of knowledge, investigations show that higher VT in patients with ARDS and VALI would be associated with the worsening of a pre-existing lung injury, with development of new injury and also with an increased mortality [29,47]. Another series of studies indicate that low VT are related with decrease of inflammatory mediators and PPCs, being accepted in general, the amount of 6 ml/kg of ideal weight [14,18].

After several years it is suggested that the use of low VT and sufficient levels of PEEP help to protect VALI [13,15,39].

Study limitations

The berlin definition adopted a single entity that describes the imbalance of the expected oxygenation regarding a determined inspired oxygen fraction. The acute lung injury notion has been outdated and a three level of gravity ARDS has been assumed. Since no randomized controlled studies using this definition solely have been published, this review may experience some limitation due to this fact. Clearly, further studies are dimly necessary to confirm previous assumptions on this topic.

Conclusion

The PPCs add morbidity and mortality to surgical patients, essentially after lung surgery, with important clinical and economic impacts. ARDS is a serious complication after surgery and despite the Berlin definition it remains an arduous task to predict their appearance individually.

Several risk factors related to the patient or the procedure, modifiable and non-modifiable, contribute to the development of the PPCs. The prevention of these has been increasingly recognized and strategies can be performed in the preoperative, intraoperative or postoperative period, which are associated with a reduced incidence of PPCs.

Given the epidemiological, clinical and economic relevance of these complications, it will be of great importance, in the future, to systematically implement preventive strategies to reduce its occurrence, particularly with an early detection and action on modifiable risk factors.

References

- Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, et al. (2010) Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 65: 815-818.
- Hemmes SN, Severgnini P, Jaber S, Canet J, Wrigge H, et al. (2011) Rationale and study design of PROVHILO-a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. *Trials* 12: 111.
- Canet J, Gallart L (2014) Predicting postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol* 75: 1837-1840.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, et al. (2013) Lower tidal volume strategy (~3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39: 847-856.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, et al. (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307: 2526-2533.
- Festic E, Kor DJ, Gajic O (2015) Prevention of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 18: 300-304.
- Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, et al. (2010) Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 113: 1338-1350.
- Guarracino F, Baldassar R (2012) Perioperative Acute Lung Injury: Reviewing the Role of Anesthetic Management. *J Anesth Clin Res* 4:312.
- Daryl JK, Ravi KL, Pauline K, James MB, Peter CH, et al. (2014) NIH Public Access. 130: 9492-9499.
- Machado H, da Silva AM, Garcia-Guasch R (2010) Respuesta inflamatoria en la etiopatogenia de la lesión pulmonar aguda postoperatoria en cirugía torácica.
- Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA (2006) Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines Risk Assessment for and Strategies To Reduce Perioperative Pulmonary Complications for Patients Undergoing Noncardiothoracic Surgery? A Guideline from the American College of Physicians.
- Amigoni M, Bellani G, Zambelli V, Scanziani M, Farina F, et al. (2013) Unilateral acid aspiration augments the effects of ventilator lung injury in the contralateral lung. *Anesthesiology* 119: 642-651.
- Wittmann M, Matot I, Hoefft A (2013) ESA Clinical Trials Network 2012. *Eur J Anaesthesiol* 30: 208-210.
- Della Rocca G, Coccia C (2013) Acute lung injury in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 26: 40-46.
- Serpa Neto A, Hemmes SN, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ, et al. (2014) Protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis of benefit of so-called lung-protective ventilation settings in patients under general anesthesia for surgery. *Syst Rev* 3: 2.
- Yang M, Ahn HJ, Kim K, Kim JA, Yi CA, et al. (2011) Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: A randomized controlled trial. *Chest* 139: 530-537.
- Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P (2012) Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 25: 123-130.
- Gattinoni L, Carlesso E, Langer T (2012) Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 25: 141-147.
- Grichnik KP, Shaw A (2009) Update on one-lung ventilation: the use of continuous positive airway pressure ventilation and positive end-expiratory pressure ventilation--clinical application. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 23-30.
- Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, Kakaris S, Sepsas E, et al. (2005) Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg* 27: 379-383.
- Machado HS, Nunes CS, Sá P, Couceiro A, da Silva AM, et al. (2014) Increased lung inflammation with oxygen supplementation in

- tracheotomized spontaneously breathing rabbits: an experimental prospective randomized study - paper A. *BMC Anesthesiol* 14: 86.
22. Machado H, Sá P, Nunes CS, Couceiro A, da Silva ÁM, et al. (2014) Spontaneous One-Lung Ventilation Increases the Lung Inflammatory Response: An Experimental Pilot Study -paper B," *J Anesth Clin Res* 5: 428.
23. Cook MW, Lisco SJ (2009) Prevention of postoperative pulmonary complications. *Int Anesthesiol Clin* 47: 65-88.
24. Licker M, Fauconnet P, Villiger Y, Tschopp JM (2009) Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 61-67.
25. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM (2009) Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 102: 297-306.
26. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, et al. (2011) Smoking cessation reduces postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 124: 144-154.
27. Tzani P, Chetta A, Olivieri D (2011) Patient assessment and prevention of pulmonary side-effects in surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 24: 2-7.
28. Terragni P, Ranieri VM, Brazzi L (2015) Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med* 11: 85.
29. Futier E, Constantin JM, Jaber S (2014) Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 80: 726-735.
30. Fernandez-Bustamante A, Klawitter J (2014) NIH Public Access. 42: 157-162.
31. Hemmes SN, Paulus F, Schultz MJ (2013) From the dark side of ventilation toward a brighter look at lungs. *Crit Care Med* 41: 1376-1377.
32. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M (2015) Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care* 21: 50-57.
33. Hess DR (2015) Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care* 60: 1688-1704.
34. Hedenstierna G (2012) Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward? *Acta Anaesthesiol Scand* 56: 675-685.
35. Contreras M, Materson C, Laffey J (2015) Permissive hypercapnia. *Eur Respir J* 3: 162-173.
36. Schilling T, Kozian A, Kretschmar M, Huth C, Welte T, et al. (2007) Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 99: 368-375.
37. Sugawara Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Kugimiya T, et al. (2011) The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth* 25: 170-177.
38. Sugawara Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Suzuki K, et al. (2012) Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth* 26: 62-69.
39. Tusman G, Böhm SH, Warner DO, Sprung J (2012) Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 25: 1-10.
40. Schultz MJ, Juffermans NP, Matthay MA (2013) From protective ventilation to super-protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 39: 963-965.
41. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, et al. (2009) Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 111: 826-835.
42. Costa EL, Amato MB (2013) The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care* 19: 16-23.
43. Bordes J, Lacroix G, Esnault P, Goutorbe P, Cotte J, et al. (2014) Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns* 40: 562-567.
44. Barbas CS, Isola AM, Caser EB (2014) What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Curr Opin Crit Care* 20: 10-16.
45. Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM (2014) The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care* 20: 3-9.
46. Baudouin SV (2003) Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth* 91: 132-142.
47. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussi eres J, Dagenais F (2012) High Tidal Volumes in Mechanically Ventilated Patients Increase Organ Dysfunction after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 116: 1072-1082.